INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

BUSCA REALIZADA EM 14 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

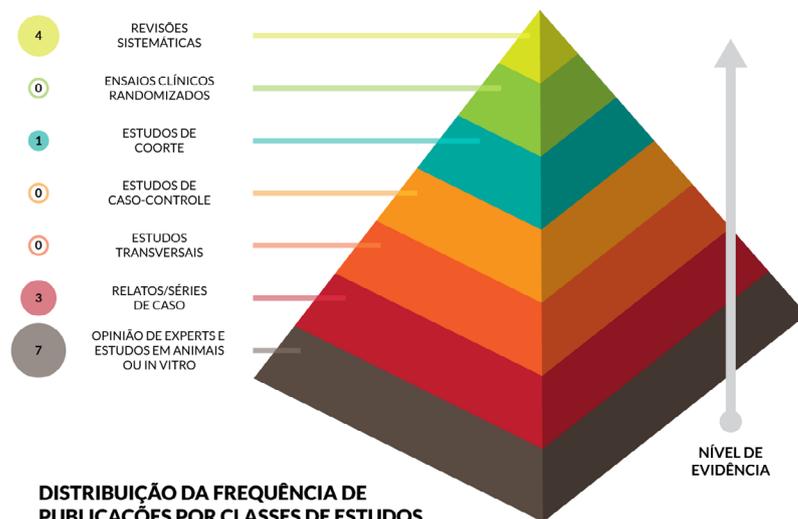
Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO: Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 15 ESTUDOS E 26 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

SUMÁRIO

HIDROXICLOROQUINA

COORTE

Este estudo incluiu dados coletados em tempo real de 181 pacientes internados com pneumonia por COVID-19; 84 receberam HCQ dentro de 48 horas de admissão (grupo HCQ) e 97 não receberam (grupo não HCQ). A gravidade inicial foi equilibrada entre os grupos, o que significa que esse fator de confusão foi endereçado. Na análise ponderada, 20,2% dos pacientes do grupo HCQ foram transferidos para a UTI ou morreram dentro de 7 dias versus 22,1% no grupo sem HCQ (16 *vs.* 21 eventos, RR 0,91, IC 95% 0,47-1,80). No grupo HCQ, 2,8% dos pacientes morreram em 7 dias versus 4,6% no grupo não HCQ (3 *vs.* 4 eventos, RR 0,61, IC 95% 0,13-2,89), e 27,4% e 24,1%, respectivamente, desenvolveram síndrome do desconforto respiratório agudo em 7 dias (24 *vs.* 23 eventos, RR 1,14, IC 95% 0,65-2,00). Oito pacientes que receberam HCQ (9,5%) tiveram modificações no eletrocardiograma que exigiram a descontinuação da HCQ. O tratamento com HCQ + tratamento padrão, não foi associado à redução de internações em UTIs ou óbito em 7 dias após a internação, em comparação com o tratamento padrão. Esses resultados não apoiam o uso de HCQ em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, foram atendidos 10/11 critérios, o que reflete boa qualidade metodológica. Foram utilizados métodos estatísticos (ponderação, análise de sensibilidade) para simular randomização entre os grupos e equilibrar possíveis diferenças. Apesar disso, o estudo apresentou várias limitações, a saber: tratamento não foi designado aleatoriamente, já que o estudo era observacional, algumas variáveis prognósticas potencialmente importantes não puderam ser balanceadas, o número de pacientes tratados com HCQ nos centros foi desequilibrado (alguns centros tratavam todos os pacientes com HCQ, enquanto outros não), portanto, os autores ressaltam a necessidade de cautela na interpretação dos resultados, especialmente para a mortalidade geral. Cabe ressaltar que este estudo é *pre print*, ainda não foi aprovado para publicação em revista revisada por pares.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

EDITORIAL

O artigo é um editorial que discute uma questão de segurança do uso generalizado da cloroquina ou hidroxicloroquina em função de uma mutação frequente observada na população, que é uma diminuição da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6FD). Os autores trazem dados prévios da literatura, mostrando estudos in vitro no qual células pulmonares tratadas com RNAi para a G6FD exibiam uma produção viral significativamente maior que células não tratadas e que a replicação viral nessas células com deficiência de G6PD é 3 vezes maior que as células normais. Já se sabe que a hemólise induzida pela cloroquina é resultado da atividade reduzida da enzima G6PD e acredita-se que o aumento da lesão oxidativa causada pela cloroquina seja responsável pela toxicidade do medicamento, levando principalmente à retinopatia. Os autores propõem que indivíduos com deficiência de G6PD podem ser mais suscetíveis ao SARS-CoV-2 e, como candidatos mais plausíveis

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

para receber cloroquina ou seus análogos, devido a sintomas mais graves da doença, os médicos podem precisar de mais cuidado ao tratar pacientes com COVID-19 com cloroquina e seus derivados.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 4/6 critérios foram atendidos. Apesar de trazer um alerta sobre o uso indiscriminado da cloroquina e seus derivados, como a hidroxicloroquina, o artigo menciona um possível papel negativo desse medicamento em pacientes com mutação no gene da G6FD. Apesar da prevalência dessa mutação ser maior em países da África, Ásia, América Latina e Mediterrâneo, não há como garantir que essa informação sobre o paciente estará disponível. Assim, apesar de trazer um alerta sobre o uso indiscriminado dessa medicação levando a maiores danos, os dados levantados relacionam-se exclusivamente a pessoas com a mutação da G6PD.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO

Os autores relatam o caso de um paciente de 64 anos diagnosticado com COVID-19 (por RT-PCR), que após tratamento experimental com tocilizumabe (2 doses, 8mg/Kg – 12 h de intervalo, nos dias 7 e 8 após internação), apresentou melhora clínica significativa, comprovada por tomografia computadorizada (TC). A partir desse caso clínico, os autores destacam a importância da TC do tórax no diagnóstico e primeira avaliação da pneumonia por COVID-19. Ressaltam que poucos dados de TC estão disponíveis, e sugerem o uso da TC do tórax como ferramenta essencial para monitorar a progressão da doença e a eficácia das terapias experimentais em pacientes com COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, houve 05/08 critérios atendidos, indicando qualidade metodológica moderada (não foram apresentados os dados demográficos do paciente, sua situação clínica atual nem os efeitos adversos após a intervenção). A sugestão dos autores destoa das recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por imagem (CBR), que informa que a TC não deve ser usada como rastreio ou para o diagnóstico inicial por imagem nos casos de COVID-19, cujo uso deve ser reservado aos pacientes hospitalizados, sintomáticos e em situações clínicas específicas. Em casos de necessidade de imagens do tórax, como exames complementares, deve-se priorizar o uso de radiografia portátil (mais fácil higienização, sem necessidade de levar pacientes ao setor de imagem).

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO

Relato de um caso de paciente de 60 anos, com história de mieloma múltiplo (MM) sintomático, internado imediatamente após a tomografia computadorizada (TC) apresentar resultados típicos de pneumonia por COVID-19. No 2º dia de hospitalização recebeu tratamento com 40 mg de metilprednisolona IV diariamente, até o 6º dia de internação. No 8º dia, apresentou alterações na TC e aumento de IL-6. No 9º dia de internação (24º dia de doença), foi tratado com tocilizumabe (anticorpo monoclonal que atua bloqueando receptores de IL-6), em 8 mg/kg IV dose única, apresentando melhora gradual após seu uso. Os autores consideraram que o tratamento com tocilizumabe foi eficaz para este caso, no entanto, concluem que são necessários ensaios clínicos randomizados para resultados mais robustos.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 8/8 critérios avaliados, o que reflete boa qualidade metodológica. Apesar da melhora clínica do caso ter sido atribuída ao tratamento com tocilizumabe e o artigo possuir boa qualidade metodológica, deve se reforçar que relatos de caso não são suficientes para comprovar eficácia clínica.

IMUNOTERAPIA

REVISÃO SISTEMÁTICA

Revisão sistemática sobre uso de possíveis imunoterapias no combate à COVID-19, ou vírus similares, como MERS ou SARS. Com base em critérios de elegibilidade, foram selecionados 7 estudos para análise. Os resultados apontam que anticorpos monoclonais são potencialmente úteis e mais seguros para vírus semelhantes ao SARS-CoV-2, como SARS-CoV, podendo ser aplicados e testados em pacientes com COVID-19, especialmente utilizando diferentes coquetéis para aumentar especificidade. Em estudos específicos de COVID-19, foi verificado melhora clínica em pacientes submetidos ao uso de imunoglobulinas, terapia de plasma convalescente e anticorpos policlonais.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, de 16 critérios aplicáveis, o estudo contemplou 5 critérios. Neste contexto, entende-se que o estudo apresenta qualidade metodológica moderada.

IVERMECTINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA

Revisão sistemática rápida com objetivo de informar de modo imparcial a tomada de decisão. A Ivermectina surgiu como hipótese de reaproveitamento terapêutico por mostrar atividade antiviral em um estudo in vitro publicado em março de 2020. Além disso, o mecanismo de ação da ivermectina na

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

inibição da replicação do RNA do SARS-CoV-2 ainda não foi elucidado e estudos in vitro com resultados promissores nem sempre são seguros e eficazes na fase clínica. Nesta revisão, não foi identificado nenhum estudo clínico realizado com a ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19 e não há nenhum estudo em andamento cadastrado nas bases de dados consultadas em 07 de abril de 2020. Portanto, não é possível realizar neste momento como recomendação terapêutica o uso de ivermectina em pacientes com COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR 2, houve 10/16 critérios atendidos, refletindo moderada qualidade metodológica. A pesquisa de artigos no dia 07 de abril de 2020 resultou em quatro artigos e somente um relacionado com a pergunta da busca. Revisão sistemática rápida com objetivo de informar de modo imparcial a tomada de decisão. A qualidade metodológica de estudos in vitro é extremamente baixa.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE ENDOTELINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA

Entre 2.051 estudos identificados nesta revisão, nenhum artigo foi incluído após o processo de seleção. Os autores relatam que não foram identificados estudos finalizados ou em andamento que pesquisassem os efeitos dos antagonistas do receptor de endotelina como um possível alvo para o tratamento da COVID-19. Deste modo, até que resultados de estudos clínicos com esta finalidade estejam disponíveis, não é possível estimar a eficácia e a segurança desses medicamentos no tratamento de pacientes com COVID-19, tampouco recomendar seu uso rotineiro para esta situação.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR 2, houve 10/16 critérios atendidos, refletindo moderada qualidade metodológica. A pesquisa de artigos no dia 07 de abril de 2020 resultou em quatro artigos e somente um relacionado com a pergunta da busca. Revisão sistemática rápida com objetivo de informar de modo imparcial a tomada de decisão. A qualidade metodológica de estudos in vitro é extremamente baixa.

INIBIDORES JAKS

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA

Os inibidores JAKs são uma hipótese terapêutica para a COVID-19. Seu mecanismo de ação está relacionado pela inibição da entrada do vírus para o meio intracelular. Os medicamentos que utilizam desse mecanismo têm propriedade anti-inflamatórias. Nesta revisão rápida não foram encontrados estudos clínicos concluídos que possam corroborar e nem refutar a hipótese de tratamento eficaz e seguro da COVID-19 pelos inibidores JAKs. Neste momento, há sete estudos clínicos em andamento com uma das quatro moléculas da classe de inibidores JAKs (ruxolitinibe, jakotinibe, baricitinibe e tofacitinibe).[8]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, houve 11/16 critérios atendidos, refletindo de moderada a boa qualidade metodológica. A qualidade metodológica da revisão foi considerada moderada. Não há estudos clínicos concluídos, desta forma não se pode sumarizar os achados sobre a eficácia e segurança dos inibidores JAKS.

REMDESIVIR

RELATO DE CASO

Relato de caso de início tardio de tratamento com remdesivir em paciente de 40 anos, internado em UTI de um hospital nos Estados Unidos, com diagnóstico confirmado de COVID-19. O paciente foi internado após três dias de início dos sintomas, foi intubado, recebeu ventilação mecânica e tratamento por 5 dias com hidroxicloroquina e azitromicina. Remdesivir foi administrado no 9º dia de hospitalização, 13 dias após o início dos sintomas, com a dose de 200 mg IV no primeiro dia e 100 mg IV uma vez ao dia por 9 dias. Em 48 horas após o início do remdesivir, o paciente pôde ser extubado e fazer a transição para o ar ambiente dentro de 24 horas após a extubação. Os autores concluíram que o início tardio de terapia com remdesivir pode ser eficaz no tratamento de COVID-19, diferentemente de outros antivirais que são mais eficazes quando iniciados mais rapidamente após o início dos sintomas.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta do *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 7/8 critérios avaliados, o que reflete boa qualidade metodológica. Os autores utilizaram o Remdesivir após aprovação da família e FDA, e da inclusão do caso em protocolo experimental, uma vez que esta droga só teve seus benefícios avaliados contra SARS-Cov-2 in vitro. A discussão aponta que é possível que a melhora ocorresse, mesmo sem o Remdesivir, devido ao tratamento ministrado inicialmente e às características individiduais. Alertam também para o fato de que esta medicação ainda está em uso experimental e que os ensaios clínicos em curso poderão confirmar sua eficácia.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA

Por meio de uma busca na literatura científica, os autores relatam que foram encontrados sete estudos que abordam o reposicionamento de medicamentos contra o vírus SARS CoV-2, sendo eles a cloroquina, a hidroxicloroquina associada à vancomicina, teicoplanina, remdesivir, nitazoxanida e metformina. Maior ênfase foi dada aos estudos com cloroquina e hidroxicloroquina. Por fim, os autores inferem que o reposicionamento de drogas é uma alternativa promissora para o tratamento de COVID-19 e incentivam uma investigação mais complexa do efeito antiviral dessas moléculas contra o SARS-CoV-2.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta metodológica para avaliar a qualidade de um estudo desse tipo. Trata-se de um estudo descritivo, onde os autores se limitam a citar os resultados encontrados, sem fornecer uma análise mais aprofundada dos artigos selecionados.

FITOTERAPIA CHINESA

REVISÃO NARRATIVA

Trata-se de uma revisão da literatura, na qual os autores relacionam a medicina tradicional chinesa (MTC) ao tratamento da COVID-19 e como respostas positivas dos pacientes foram observadas quando são feitos esforços para combinar abordagens da MTC e da medicina ocidental na COVID-19. Além disso, a MTC também pode ter um papel na diminuição de alguns dos efeitos colaterais da medicina ocidental, principalmente no que diz respeito à recuperação da função pulmonar. O artigo refere-se principalmente à fitoterapia, uma área da MTC, fazendo a indicação de vários compostos e espécies de plantas para cada sintoma. Menciona que alguns compostos dessas ervas são substâncias aromáticas, que podem inibir a interação da proteína S do vírus com a ECA, diminuindo a patogenicidade e progressão da doença. Além disso, menciona outras terapias associadas à MTC, como acupuntura, moxabustão e Tai Chi que promovem a saúde, melhorando o sistema imunológico e melhorando a função pulmonar.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. Os autores mencionam que a MTC pode ter um papel crucial na prevenção de doenças e também na promoção da recuperação da função pulmonar. Apesar dos muitos compostos terem um papel positivo na prevenção da COVID-19, outros estudos seriam necessários para elucidar os mecanismos detalhados envolvidos em seu impacto na COVID-19 usando análise farmacológica em rede, validação experimental e estudo de ômicas.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

ESTUDO *IN SILICO*

O modelo recapitula a dinâmica viral da infecção por SARS-CoV-2 frente algumas terapias para COVID-19 (remdesivir, hidroxicloroquina, anticorpos neutralizantes ou imunoterapia celular). O modelo estima que, se a potência da droga in vivo é alta, é possível a rápida eliminação do vírus. Prevê também que terapias potentes administradas logo após o pico de carga viral, quando as pessoas infectadas desenvolvem sintomas, diminuem a duração e a intensidade da resposta imunológica efetiva, mas tem pouco efeito na área viral abaixo da curva (distribuição do vírus no corpo), causada pela replicação precoce de SARS-CoV-2. Além disso, uma terapia potente administrada antes do pico da carga viral, quando a infecção é pré-sintomática, talvez seja a única opção para diminuir a área viral abaixo da curva. O estudo aponta que a necessidade de identificar características cinéticas de

derramamento viral (*viral shedding*) precoce é o melhor fato preditivo de gravidade clínica e risco de transmissão da COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Estudo de bioinformática. Não possui protocolo para avaliação da qualidade metodológica. O estudo prediz o impacto de algumas terapias, em diferentes fases da infecção, no controle do SARS-CoV-2.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

ESTUDO *IN SILICO*

Foi realizada um triagem virtual para verificar regiões alvos de uma protease de SARS-CoV-2 e que é um alvo potencial para implementação de fármacos já consolidados e que podem ser reutilizados para a COVID-19. Uma análise filogenética mostrou que o vírus SARS-CoV-2 é geneticamente relacionada a outros vírus SARS. Existem uma série de drogas (entre elas: antivirais, agentes anti-tuberculose, vitaminas e antineoplásicos) que podem ser implementados, ligando-se às regiões conservadas da proteína analisada. Autores concluem que os mais promissores fármacos são: Ribavarina, Telbivudina, vitamina B12 e Nicotinamida.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Estudo de bioinformática. Não possui protocolo para avaliação da qualidade metodológica. Aponta uma série de fármacos que podem ser implementados em estudos clínicos, contudo não discute a existência de estudos que apontem a eficiência das drogas em pacientes com COVID-19.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA

Esta revisão resume as evidências dos principais tratamentos propostos na literatura. Cloroquina e Hidroxicloroquina: não há evidências da eficácia desses medicamentos no tratamento da COVID-19. Os poucos estudos disponíveis na literatura apresentam sérias limitações, como tamanho amostral e perda de pacientes. Apesar destes medicamentos serem relativamente bem tolerados pelo organismo, há relatos de efeitos adversos graves. Lopinavir / Ritonavir: os poucos estudos com COVID-19 são de relatos de casos e pequenas coortes randomizadas, o que dificulta a avaliação direta do efeito deste medicamento. Efeitos adversos incluem desconforto gastrointestinal como náusea e diarreia e hepatotoxicidade. Ribavirina: dados sugerem que Ribavirina tem valor limitado para o tratamento da COVID-19. No entanto, em uma terapia combinada talvez o medicamento ofereça maior eficácia clínica. Remdesivir: tem apresentado resultados satisfatórios em testes in-vitro, pré-clínico e clínico contra diversas doenças virais, incluindo a COVID-19. Especificamente contra o SARS-CoV-2, há relatos de casos que o uso desta terapia foram bem-sucedidos. Favipiravir: existem poucos estudos clínicos com uso deste medicamento para COVID-19.

Em um deles, o efeito da Favipirir foi comparado ao do Arbidol em um estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico em casos moderados e graves de COVID-19. Porém, não foram observadas diferenças significativas nos casos graves e moderados (combinados). Corticosteroides: um estudo retrospectivo recente de 201 pacientes com COVID-19 na China revelou que, para aqueles que desenvolveram síndrome respiratória, o tratamento com a metilprednisolona foi associada a um risco diminuído de morte no grupo com esteroides. No entanto, as limitações metodológicas prejudicam a validade do estudo. Tocilizumabe: tem tido sucesso em pequenas séries de casos graves de COVID-19. Um estudo de 21 pacientes foi associado à melhora clínica em 91% dos casos, com melhora da função respiratória e diminuição da febre. Plasma convalescente: duas séries de casos de pacientes com COVID-19 foram relatadas na China. Em ambos os estudos a terapia obteve sucesso.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de estudos de revisão narrativa. Trata-se de uma grande revisão que resume as evidências das principais possíveis terapias para COVID-19.

DIVERSAS TECNOLOGIAS (ANTIVIRAIS)

ESTUDO *IN SILICO*

Estudo que avalia, com ferramentas de bioinformática, o reaproveitamento de medicamentos já existentes para um possível tratamento da COVID-19. Para isso, testaram 61 medicamentos que já foram utilizados contra o SARS-CoV-2 para avaliar a interação molecular com possíveis sítios de ligação viral. Como principais achados, os autores reportam que 37 moléculas são passíveis de interagir com duas ou mais estruturas de proteínas do SARS-CoV-2. Os resultados mais promissores são Lopinavir, Asunaprevir, Indinavir e Ritonavir. Além disso, o remdesivir que atua na RNA polimerase viral também confere melhor atividade *in silico*.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta metodológica para avaliar a qualidade de um estudo de bioinformática. Em leitura crítica, o artigo busca fazer o reposicionamento de fármacos já utilizados em outras doenças para o tratamento da COVID-19. Como melhores candidatos, os autores reportam medicamentos que já estão sendo testados para a COVID-19, como os utilizados no combate ao HIV e Ebola.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, *et al*. **No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial**. medRxiv. 1º de janeiro de 2020;2020.04.10.20060699.
2. Kassi EN, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. **G6PD and chloroquine: selecting the treatment against SARS-CoV-2?** J Cell Mol Med. 2020 Apr 12. doi: 10.1111/jcmm.15312.
3. Cellina M, *et al*. **Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab**. Diagnostic and Interventional Imaging (2020), https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010
4. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, *et al*. **First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab**. Blood Advances. 2020;4(7):1307–10.
5. AminJafari A, Ghasemi S. **The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review**. Int Immunopharmacol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Apr 14];83:106455. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920309127
6. Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. **Antagonistas do receptor da endotelina para o tratamento de pacientes com COVID-19. Revisão sistemática rápida**. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/14/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19/. Acessado em [14, abril 2020].
7. Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. **Antagonistas do receptor da endotelina para o tratamento de pacientes com COVID-19. Revisão sistemática rápida**. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/14/antagonistas-do-receptor-de-endotelina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19/. Acessado em [14/04/202].
8. Pachito DV, Bagattini AM, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Riera R. **Inibidores da janus associated kinases para COVID-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/14/inibidores-das-janus-associated-kinases-para-covid-19/. Acessado em [14, abril 2020].
9. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. **Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient**. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy [Internet]. 13 de abril de 2020 [citado 14 de abril de 2020];n/a(n/a). Disponível em: https://doi.org/10.1002/phar.2403
10. Marissa B. Serafina, *et al*. **Drug repositioning an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19**. International Journal of Antimicrobial Agents. PII: S0924-8579(20)30126-6. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105969
11. Cui HT, Li YT, Guo LY, Liu XG, Wang LS, Jia JW, *et al*. **Traditional Chinese medicine for treatment of coronavirus disease 2019: a review**. Traditional Medicine Research 2020, Vol. 5 Issue (2): 65-73 DOI: 10.12032/TMR20200222165
12. Goyal A, Ojeda C, Fabian E, Schiffer JT. **Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response**. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20061325

13. Kandeel M, Al-Nazawi M. **Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease**. Life Sci [Internet]. 2020;251(March):117627. Available from: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117627
14. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, *et al*. **Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019.
15. Shah B, Modi P, Sagar SR. ***In silico* studies on therapeutic agents for COVID-19: Drug repurposing approach**. Life Sci. 2020 Apr 9:117652. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117652
16. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa - Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 13

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. **Informe diário COVID-19 (15 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 14/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04344379/ França	Antimalárico Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina + azitromicina	Placebo + azitromicina	Ainda não recrutando	4/14/2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
2	NCT04344444/ EUA	Antimalárico Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina + azitromicina	Hidroxicloroquina	Recrutando	4/14/2020	LCMC Health
3	NCT04344457/ EUA	Antimalárico Antinflamatório Antireumático Antibiótico Sistêmico Simples	Hidroxicloroquina Indometacina Azitromicina	Sem comparador	Ainda não recrutando	4/14/2020	Perseverance Research Center, LLC
4	NCT04345692/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Tratamento usual	Recrutando	4/14/2020	Queen's Medical Centre
5	NCT04344951/ Grécia	Antimalárico	Cloroquina	Sem comparador	Recrutando	4/14/2020	Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
6	NCT04345653/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Sem comparador	Recrutando	4/14/2020	Hackensack Meridian Health
7	NCT04345419/ Egito	Antimalárico, Antibiótico sistêmico simples, Antiviral, Antiparasitários,	Cloroquina com Azitromicina, Faviprevir, Nitazoxanida, Ivermectina	Somente cloroquina	Ainda não recrutando	4/14/2020	Tanta University
8	NCT04345289/ Dinamarca	Imunoterapia, Antimalárico, Antineoplásico e imunomodulador	Plasma convalescente, Sarilumabe, Hidroxicloroquina, Baricitinibe	Placebo	Ainda não recrutando	4/14/2020	Thomas Benfield
9	NCT04344015/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	4/14/2020	Thomas Jefferson University

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 14/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
10	NCT04345523/ Espanha	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	4/14/2020	Cristina Avendaño Solá
11	NCT04345679/ Hungria	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	4/14/2020	Orthosera Kft.
12	NCT04344535/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Plasma padrão de doadores	Inscrição por convite	4/14/2020	Stony Brook University
13	NCT04345601/ EUA	Terapia celular	Células estromais mesenquimais	Sem comparador	Ainda não recrutando	4/14/2020	Baylor College of Medicine
14	NCT04344548/ Colômbia	Imunoterapia	Células NK	Sem comparador	Ainda não recrutando	4/14/2020	Universidad Nacional de Colombia
15	NCT04345445/ Malásia	Antinflamatorios Antireumaticos	Tocilizumabe	Metilprednisolona	Ainda não recrutando	4/14/2020	University of Malaya
16	NCT04343989/ EUA	Anticorpo monoclonal (anti IL-6)	Clazakizumab	Placebo	Recrutando	4/14/2020	NYU Langone Health
17	NCT04344782/ França	Antineoplásico	Bevacizumabe	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	4/14/2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
18	NCT04344600/ EUA	Imunomodulador	Peginterferon lambda alfa-1a como profilaxia	Placebo	Ainda não recrutando	4/14/2020	Johns Hopkins University
19	NCT04343976/ EUA	Imunomodulador	Peginterferon lambda	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	4/14/2020	Raymond Chung
20	NCT04344080/ Alemanha	Eliminação física de mediadores inflamatórios	Terapia com CytoSorb	Tratamento padrão	Recrutando	4/14/2020	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
21	NCT04345276/ China	Antivirólticos	Danoprevir + ritonavir	Sem comparador	Recrutando	4/14/2020	Huoshenshan Hospital
22	NCT04343963/ México	Antimiastenicos e descurarizantes	Piridostigmina	Placebo	Recrutando	4/14/2020	Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran
23	NCT04344431/ França	Tratamento com oxigênio	Tratamento com oxigênio hiperbárico	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	4/14/2020	Direction Centrale du Service de Santé des Armées

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 14/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
24	NCT04344730/ França	Anti-inflamatório	Oxigênio padrão e Dexametasonaçação; Pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e placebo; CPAP e dexametasona; Oxigênio Nasal de Alto Fluxo (HFNO) e placebo; HFNO e Dexametasona	Oxigênio padrão e placebo	Recrutando	4/14/2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
25	NCT04344756/ França	Anticoagulante	heparina tinzaparina (INNOHEP®) ou heparina não fracionada (Calciparine®, Héparine Sodique Choay®)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	4/14/2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
26	NCT04344041/ França	Suplemento de dieta	Alta dose de vitamina D	Baixa dose de vitamina D	Ainda não recrutando	4/14/2020	University Hospital, Angers

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) até o momento.[16]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à Azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2. Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/ Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide.	Associação Beneficente Síria
03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com Células Mesenquimais para o Tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) até o momento.[16]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – BRACE CORONA trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – COALIZÃO COVID-19 BRASIL V – PACIENTES NÃO HOSPITALIZADOS	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP
08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) até o momento.[16]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP